

SKRIPSI

RIZQI LAILI MAULIDA

**UJI SITOTOKSISITAS EKSTRAK ETANOL
Manilkara zapota TERHADAP SEL KANKER
PAYUDARA MCF-7 SECARA *In Vitro* DENGAN
METODE MTT ASSAY**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**

2018

Lembar Pengesahan

**UJI SITOTOKSISITAS EKSTRAK ETANOL
Manilkara zapota TERHADAP SEL KANKER
PAYUDARA MCF-7 SECARA *In Vitro* DENGAN
METODE MTT ASSAY**

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Malang
2018**

Oleh :

**RIZQI LAILI MAULIDA
201410410311008**

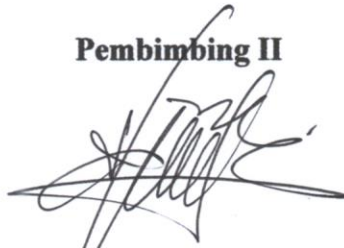
Disetujui Oleh :

Pembimbing I



**Siti Rofida, S.Si., M.Farm., Apt
NIP 114.0804.0453**

Pembimbing II



**Ahmad Shobrun Jamil, S.Si, MP
NIP 113.0907.0469**

Lembar Pengujian

UJI SITOTOKSISITAS EKSTRAK ETANOL *Manilkara zapota* TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA MCF-7 SECARA *In Vitro* DENGAN METODE MTT ASSAY

SKRIPSI

**Telah diuji dan dipertahankan di depan tim penguji
Pada tanggal 07 Juni 2018**

Oleh :

**RIZQI LAILI MAULIDA
NIM : 201410410311008**

Tim Penguji

Penguji I



**Siti Rofida, S.Si., M.Farm., Apt.
NIP UMM. 114.0804.0453**

Penguji II



**Ahmad Shobrun Jamil, S.Si, MP
NIP UMM. 113.0907.0469**

Penguji III



**Engrid Juni Astuti, M.Farm., Apt.
NIP UMM. 112.1612.0589**

Penguji IV



**Raditya Weka Nugraheni., M.Farm., Apt.
NIP UMM. 140.2240.51990**

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahiim

Alhamdulillah, Puji Syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi sesuai dengan waktunya, yang berjudul **“UJI SITOTOKSISITAS EKTRAK ETANOL *Manilkara zapota* TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA MCF-7 SECARA In Vitro DENGAN METODE MTT ASSAY”** untuk menyelesaikan pendidikan pada jenjang Strata Satu (S1), pada Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang.

Dalam penulisan skripsi ini pun tidak terlepas dari bimbingan, bantuan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan kesehatan serta rezeki sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orang tua tercinta, Bapak Sokran. dan Ibu Hj. Fatimah atas do'a yang selalu dipanjatkan untuk kelancaran dan kesuksesan anaknya, atas cinta dan kasih sayang yang tiada hentinya, serta semangat yang selalu diberikan selama penulis menempuh pendidikan sampai ditingkat perguruan tinggi.
3. Ibu Siti Rofida, S.Si., M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing I yang dengan penuh kesabaran dalam memberikan arahan, bimbingan serta dukungan kepada penulis sampai akhirnya penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.
4. Bapak Ahmad Shobrun Jamil, S.Si., M.P. selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan masukan, bimbingan, serta dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini.
5. Ibu Engrid Juni Astuti, M.Farm., Apt. dan Ibu Raditya Weka Nugraheni, M.farm., Apt. selaku tim dosen penguji yang tela memberikan kritik dan sarannya untuk menyempurnakan skripsi ini.
6. Ibu Ika Ratna Hidayati, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen wali, serta seluruh Dosen dan Laboran Program Studi Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang yang telah memberikan waktu untuk memberikan nasehat dan bimbingan serta mengajarkan ilmu-ilmu yang bermanfaat kepada penulis selama ini.
7. Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, khususnya kepada Bapak Dr. Haryoto, M.Sc. selaku Kepala Laboratorium Penelitian yang telah bersedia memberikan waktu dan tempat agar penulis dapat melaksanakan penelitian hingga selesai.
8. Kakak-kakak ku tersayang, Heri Nugroho, Toni Hidayat, Faisal Rozaq, Siti Nurdiana, dan Siti Nurdiani yang selalu memberikan semangat, do'a, dan kasih sayang kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.

9. Keluarga saya, yang selalu memberikan do'a, semangat, dan motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
10. Raharjo Prasetyo sebagai partner saya yang selalu menemani, memberikan motivasi, semangat, dan do'a sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
11. Siti Khoirunnisa sebagai sahabat dan teman satu kos yang selalu memberikan semangat dan dukungannya kepada penulis.
12. Para sahabat saya, Ulfa Diana Putri, Winda Khoirun Nasicha, Noor Izzatil Faizah, Ririantika Dwi Jiansari, Devi Selvia Rosa, Nida Fakhrina, Uswatun Khasanah, yang selalu memberikan semangat dan dukungannya kepada penulis serta kehadiran kalian memberikan cerita tersendiri bagi penulis.
13. Teman-teman seperjuangan skripsi kelompok antikanter Afina Naufal, Fitriana A'isyatul Habibah, dan Emilia Marhamah atas semangat, pengalaman dan perjuangan yang luar biasa.
14. Ardhianty K.F. Rachim, Pingky Kusuma Wardani, Astriniar Nistrina Ulfa, Siti Qamariyah, yang memberikan semangat kepada penulis dan Raffita Yuniananda sebagai teman sempro saya.
15. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuannya, baik moril maupun material.

Dalam penulisan skripsi ini penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kesempurnaan. Maka penulis akan menerima segala bentuk kritik dan saran yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak. Aamiin Ya Rabbal 'Alamin.

Malang, 07 Juni 2018
Penulis,

Rizqi Laili Maulida

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PENGUJIAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
RINGKASAN	vi
ABSTRACT	viii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1. 1 Latar Belakang	1
1. 2 Rumusan Masalah	4
1. 3 Tujuan Penelitian.....	5
1. 4 Hipotesis.....	5
1. 5 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tinjauan Tentang Sawo Manila (<i>Manilkara zapota</i>)	6
2.1.1 Klasifikasi Tanaman.....	6
2.1.2 Nama daerah.....	6
2.1.3 Morfologi Tanaman.....	7
2.1. 4 Ekologi dan Penyebaran.....	7
2.1. 5 Manfaat dan Aktifitas Biologi.....	7
2.1. 6 Kandungan Kimia Tanaman.....	8
2.2 Tinjauan Tentang Ekstraksi.....	8
2.3 Tinjauan Tentang Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	10
2.4 Tinjauan Tentang Kanker	12
2.4.1 Definisi Kanker	12
2.4.2 Sifat dan Karakteristik Sel Kanker	13
2.4.3 Karsinogenesis	14

2.4.4	Siklus Sel.....	16
2.5	Tinjauan Tentang Kanker Payudara	17
2.5.1	Definisi Kanker Payudara	17
2.5.2	Epidemiologi	19
2.5.3	Faktor Resiko	20
2.5.4	Tanda dan Gejala.....	20
2.5.5	Stadium Kanker Payudara	21
2.6	Tinjauan Tentang Antikanker.....	24
2.7	Tinjauan Tentang Doksorubisin	27
2.8	Tinjauan Tentang Senyawa Metabolit sebagai Antikanker.....	29
2.9	Tinjauan Tentang Kanker Payudara MCF-7	32
2.10	Tinjauan Tentang Kanker Payudara T47D.....	33
2.11	Perbedaan Sel Kanker Payudara MCF-7 dan T47D.....	34
2.12	Tinjauan Tentang Kultur Sel	35
2.13	Tinjauan Tentang Metode MTT Assay.....	35
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....		38
3.1	Skema Kerangka Konseptual	38
3.2	Uraian Kerangka Konseptual	39
BAB IV METODE PENELITIAN		41
4.1	Bahan Penelitian.....	41
4.1.1	Bahan Tanaman.....	41
4.1.2	Objek Penelitian dan Tempat Penelitian	41
4.2	Bahan dan Alat Penelitian	41
4.2.1	Bahan untuk Kontrol Positif.....	41
4.2.2	Bahan Kimia dan Bahan Lain:	41
4.2.3	Alat Penelitian	42
4.3	Variabel Penelitian	43
4.3.1	Variabel Bebas	43
4.3.2	Variabel Tergantung.....	43
4.4	Metode Penelitian.....	43
4.4.1	Rancangan Penelitian	43
4.4.2	Kerangka Operasional	45

4. 5	Pembuatan Ekstrak Bahan Uji.....	46
4.5.1	Penyiapan Simplisia	46
4.5.2	Pembuatan Ekstrak Bahan.....	46
4. 6	Pembuatan Media.....	48
4.6.1	Pembuatan Media Cair	48
4.6.2	Pembuatan Media Kultur	50
4.6.3	Penumbuhan Sel.....	51
4.6.4	Penggantian Media.....	53
4.6.5	Panen Sel	54
4.6.6	Perhitungan Sel	55
4. 7	Pembuatan Larutan Induk dan Larutan Uji Sampel	59
4.7.1	Pembuatan Larutan Induk	59
4.7.2	Pembuatan Larutan Uji.....	59
4. 8	Pembuatan Larutan Induk dan Larutan Uji Kontrol Positif	61
4. 9	Uji Aktivitas Antikanker dengan Metode MTT Assay.....	62
4. 10	Analisis Data	66
4. 11	Uji Kromatografi Lapis Tipis	66
BAB V HASIL PENELITIAN		69
5. 1	Hasil Determinasi Tanaman	69
5. 2	Pembuatan Ekstrak Etanol Biji <i>Manilkara zapota</i>	69
5.2. 1	Serbuk Simplisia Biji <i>Manilkara zapota</i>	69
5.2. 2	Ekstrak Etanol Biji <i>Manilkara zapota</i>	70
5. 3	Hasil Identifikasi Senyawa Kimia dengan Metode KLT	70
5.3.1	Hasil Identifikasi Senyawa Alkaloid.....	71
5.3.2	Hasil Identifikasi Senyawa Terpenoid	71
5.3.3	Hasil Identifikasi Senyawa Flavonoid.....	72
5.3.4	Hasil Identifikasi Senyawa Poilifenol	73
5.3.5	Hasil Identifikasi Senyawa Antrakinon.....	73
5. 4	Hasil Perhitungan Panen Sel MCF-7 dalam Media Kultur	75
5.4.1	Perhitungan Kebutuhan Sel MCF-7 Untuk Pengujian MTT Assay	75
5.5	Uji Sitotoksitas Doksorubisine Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7 dengan Metode MTT-Assay	76

5.6	Uji Sitotoksisitas Ekstrak Etanol Biji <i>Manilkara zapota</i> Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7 dengan Metode MTT-Assay.....	76
5.7	Data Uji Sitotoksistas dari Ekstrak Etanol Biji <i>Manilkara zapota</i> dan Doksorubisin Terhadap Sel MCF-7 dengan Metode MTT Assay.....	77
5.8	Analisis Data	79
BAB VI PEMBAHASAN.....		81
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		86
7.1	Kesimpulan.....	86
7.2	Saran.....	86
DAFTAR PUSTAKA		87



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel II.1 Indeks Polaritas	12
Tabel IV.1 Kelompok Perlakuan.....	44
Tabel V.1 Hasil Identifikasi Senyawa Kimia.....	74
Tabel V.2 Hasil Absorbansi	78
Tabel V.3 Hasil Nilai IC ₅₀	80



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Buah <i>Manilkara zapota</i> (L.) P. Royen.	6
Gambar 2.2 Siklus Sel.....	16
Gambar 2.3 Anatomi Payudara	17
Gambar 2.4 Kanker Payudara Stadium 0.....	21
Gambar 2.5 Kanker Payudara Stadium I.....	22
Gambar 2.6 Kanker Payudara Stadium II	22
Gambar 2.7 Kanker Payudara Stadium III.....	23
Gambar 2.8 Kanker Payudara Stadium IV	24
Gambar 2.9 Struktur Kimia Doksorubisin	27
Gambar 2.10 Sel Kanker Payudara MCF-7	33
Gambar 2.11 Sel Kanker Payudara T47D.....	34
Gambar 2.12 Reaksi MTT.....	35
Gambar 3.1 Skema Kerangka Konseptual	38
Gambar 4.1 Skema Kerangka Operasional.	45
Gambar 4.2 Skema pembuatan ekstrak.....	47
Gambar 4.3 Skema Pembuatan Media cair.	49
Gambar 4.4 Skema Pembuatan Media Kultur.....	50
Gambar 4.5 Skema Penumbuhan Sel	52
Gambar 4.6 Skema Penggantian Media	53
Gambar 4.7 Skema Panen Sel	54
Gambar 4.8 Skema Perhitungan Sel.....	56
Gambar 4.9 Langkah-langkah Perhitungan Sel	58
Gambar 4.10 Skema Pembuatan Larutan Uji.....	60
Gambar 4.11 Skema Pembuatan Kontrol Positif	61
Gambar 4.12 Skema Uji Sitotoksik dengan Metode MTT Assay	64
Gambar 5.1 Biji <i>Manilkara zapota</i>	69
Gambar 5.2 Serbuk Biji <i>Manilkara zapota</i>	69
Gambar 5.3 Hasil Identifikasi Senyawa Alkaloid dengan KLT	71
Gambar 5.4 Hasil Identifikasi Senyawa Terpenoid dengan KLT	72
Gambar 5.5 Hasil Identifikasi Senyawa Flavonoid dengan KLT	72


Gambar 5.6 Hasil Identifikasi Senyawa Polifenol dengan KLT	73
Gambar 5.7 Hasil Identifikasi Senyawa Antrakinon dengan KLT	74
Gambar 5.8 Sel yang Sudah Diberikan Kontrol Positif	76
Gambar 5.9 Sel yang Sudah Diberikan Larutan Uji	77
Gambar 5.10 Kurva Hubungan Antara Konsentrasi Doksorubisin Terhadap Sel MCF-7	79
Gambar 5.11 Kurva Hubungan Antara Konsentrasi Ekstrak Etanol Biji <i>Manilkara</i> <i>zapota</i> Terhadap Sel MCF-7	80



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1 Daftar Riwayat Hidup	93
Lampiran 2 Determinasi Tanaman <i>Manilkara zapota</i>	94
Lampiran 3 Data Hasil Pembacaan ELISA <i>Reader</i>	95
Lampiran 4 Proses Ekstraksi Biji <i>Manilkara zapota</i>	97
Lampiran 5 Hasil Perhitungan Konsentrasi Ekstrak Etanol Biji <i>Manilkara zapota</i> dan Doksorubisin	98
Lampiran 6 Hasil Perhitungan Sitotoksitas Ekstrak Etanol Biji <i>Manilkara</i> <i>zapota</i> dan Doksorubisin Terhadap Sel MCF-7	100
Lampiran 7 Analisa Probit Ekstrak Etanol Biji <i>Manilkara zapota</i> Terhadap Sel MCF-7	102
Lampiran 8 Analisa Probit Doksorubisin Terhadap Sel MCF-7	103
Lampiran 9 Gambar Kondisi Sel Setelah Penambahan Larutan Uji	104
Lampiran 10 Gambar Kondisi Sel Setelah Penambahan Doksorubisin	106
Lampiran 11 Hasil Optimasi Eluen.....	107
Lampiran 12 Dokumentasi Penelitian.....	109

DAFTAR SINGKATAN



ATCC	: <i>American Type Culture Collection</i>
CCRC	: <i>Cancer Chemoprevention Research Cancer</i>
CO ₂	: Karbon dioksida
Depkes RI	: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
DMSO	: Dimethyl Sulfoxide
DNA	: Deoxyribose Nucleic Acid
EDTA	: Ethylene Diamine Tetra Acid
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FBS	: Fetal Bovine Serum
HCl	: Asam Klorida
IARC	: <i>International Agency for Research of Cancer</i>
IC ₅₀	: <i>Inhibition Concentration</i>
KLT	: Kromatografi Lapis Tipis
LAF	: Laminar Air Flow
MCF-7	: <i>Michigan Cancer Foundation type 7</i>
MK	: Media Kultur
MTT	: <i>Microculture Tetrazolium Salt</i>
NaOH	: Natrium Hidroksida
PBS	: <i>Phospat Buffer Saline</i>
RPMI	: Roswell Memorial Park Institute
SDS	: Sodium Dedosil Sulfat
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR PUSTAKA

- Afifah E. 2015., **Pemberian ekstrak air buah sawo (*Manilkara zapota* L.) menurunkan kadar glukosa darah tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus.** Jurnal Gizi dan Dietetik Indonesia. Pg.180-186.
- Ahmed, T., Burhannuddin, M., Haque, M.A. and Hossain, M.A. (2011). **Preparation of Jam of Sapota (*Achras zapota*).** The Agriculturist, 9(1 and 2), 1-7.
- American Cancer Society's. 2013. **Breast Cancer Fact & Figures.** American Cancer Society Inc, Atlanta.
- American Cancer Society. 2016. **Understanding a Breast Cancer Diagnosis.** <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/8580.00.pdf>. Diakses 03 Januari 2018.
- American Society of Clinical Oncology. 2005-2018. **Breast Cancer : Stages.** <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/stages>. Diakses 03 Januari 2018.
- Amini, Elaheh., Nabiuni, Mohammad., Baharara, Javad., Parivar, Kazem., Asili, Javad. 2014. **Hemolytic and Cytotoxic Effects Of Saponin Like Compounds Isolated From Persian Gulf brittle star (*Ophiocoma erinaceus*).** Journal of Coastal Life Medicine.
- AmLan Ganguly and S.M Abdur Rahman. 2014. **Evaluation Of The Cytotoxic, Antimicrobial, Antioxidant, Anthelmintic And CNS Depressant Activities Of *Manilkara Zapota* Leaf (Sapotaceae).** Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Dhaka, Bangladesh.
- Amundson, S.A., Myers, T.G., Scudiero, D., Kitada, S., Reed, J.C., and Fornace, A.J. 2000. **An Informatics Approach Identifying Markers of Chemosensitivity in Human Cancer Cell Lines,** Cancer Res, 60:6101-6110.
- Astawan, M. 2008. **Sehat dengan Buah,** Dain Rakyat, Jakarta, pp. 103-104.
- Baud, G.S., M.S. Sangi & H.S.J. Koleangan (2014) **Analisis Senyawa Metabolit Sekunder dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Batang Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli* L.) dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT),** pp. 106-110.
- Bishayee, A., Shamima, A., Nikoleta, B., Marjorie P., 2011. **Triterpenoids as Potential Agents for the Chemoprevention and Therapy of Breast Cancer,** Front Bioscience, pp. 980–996.
- Breast cancer. 2018. **Invasive Ductal Carcinoma (IDC).** www.breastcancer.org. Diakses tanggal 19 Juni 2018.
- Bruton, L., Lazo, J. S., and Parker, K. L., 2005, **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,** 11th Edition, McGrawHill, Lange

- CCRC (Cancer Chemoprevention Research Cancer). 2014. **Doxorubicin**. Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada. Yogyakarta. http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=2246. Diakses pada 20 Oktober 2017
- CCRC (Cancer Chemoprevention Research Cancer), 2014. **Sel MCF-7**. Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada. Yogyakarta. http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=1234. Diakses pada 20 Oktober 2017.
- CCRC (Cancer Chemoprevention Research Cancer), 2014. **Uji Sitotoksik MTT**. Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada. Yogyakarta. <http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/wp-content/uploads/03.010.02-uji-sitotoksik-MTT.pdf>. Diakses pada 22 Oktober 2017.
- CCRC (Cancer Chemoprevention Research Cancer), 2014. **Regulasi Siklus Sel**. Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada. Yogyakarta. <http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?p=2584>. Diakses pada 20 Februari 2018.
- Chen, Mingshun., Zhao, Zhengang., Yu, Shujuan. 2016. **Cytotoxicity and Apoptotic Effects of Polyphenols from Sugar Beet Molasses on Colon Carcinoma Cells in Vitro**. Internasional Journal of Molecular Sciences.
- Childs, A.C., Phaneuf, S.L., Dirks, A.J., Phillips, T., and Leeuwenburgh. 2002. **Doxorubicin Treatment in Vivo Causes Cytochrome c Release and Cardiomyocyte Apoptosis, As Well As Increased Mitochondrial Efficiency, Superoxide Dismutase Activity, and Bcl-2:Bax Ratio**, Cancer Research, **62**:4592-4598
- Continuing Care Retirement Community (CCRC), 2009. **Prosedur Uji MTT in vitro**. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
- Dalimartha, S. 2003. **Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 3**. Cetakan I. Puspa Swara. Jakarta.
- Dalimartha, S., 2003. **Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Kanker**, Cetakan VI. Jakarta : Penebar Swadaya.
- Diananda R. 2007. **Mengenal Seluk Beluk Kanker**. Yogyakarta : Katahati.
- Diniahi Siti Rahmah. 2009. **Evaluasi Penggunaan Obat Antimuntah pada Pasien Retinoblastoma Anak yang Menjalani Kemoterapi di Rumah Sakit Kanker “Dharmais”**. Indonesian Journal of Cancer Vol. III, No. 1.
- Dipiro, J.T., *et.Al.* (2008), **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Seventh Edition**. Mc-Graw Hill Companies Inc, USA.
- Ditjen POM, Depkes RI. 2000. **Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat**, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Djajanegara I. & Wahyudi P., 2009. **Pemakaian Sel Hela dalam Uji Sitotoksitas Fraksi Kloroform dan Etanol Ekstrak Daun *Annona squamosa***, Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia, 2009, Vol.7, No.1, hal.7-11.

- Dowsett M., 2008. **Introduction to sessions on “Predicting personal risk for breast cancer”**., Breast cancer research : BCR, 10 (4), S9.
- Freshney, R.I., 1986. **Animal Cell culture, A Practical Approach**, 1st Ed., IRL Press, Washington DC.
- Ganjyal, G.M., Reddy, N., Yang, Y.Q. and Hanna, M.A. (2004). **Biodegradable packaging foams of starch acetate blended with corn stalk fibers**. Journal of Applied Polymer Science, 93(6), 2627–2633.
- Gamse, T. 2002. **Liquid-Liquid Extraction and Solid-Liquid Extraction**. Institute of Thermal Process and Environmental Engineering Graz University of Technology. 2-24.
- Globocan, **International Agency for Research on Cancer (IARC)**, 2002.
- Gogoi, B. *et al.*, 2017. **Network PharmacologyBased Virtual Screening of Natural Products from Clerodendrum Species for Identification of Novel Anti-Cancer Therapeutics**. Mol. BioSyst., 13, pp.406–416.
- Györfy, B., Serra, V., Jurchott, K, Abdul-Ghani, R., Garber, M., Stein, U., Petersen, I, Lage, H, Dietel, M. and Schafer, R., 2008, **Prediction of doxorubicin sensitivity in breast tumors based on gene expression profiles of drug-resistant cell lines correlates with patient survival**, Nature, ISSN:0950-9232, EISSN:1476-5594.
- Han, X., Pan, J., Ren, D., Cheng, Y., Fan, P., and Lou, H., 2008, **Naringenin-7-O- glucoside protects against Doxorubicin-induced toxicity in H9c2 cardiomyocytes by induction of endogenous antioxidant enzymes**, Food and Chemical Toxicology, **46**:3140-3146.
- Hanahan, D. dan Weinberg, R.A., 2000. **The Hallmarks of Cancer**. Cell, 100: 57– 70.
- Harborne, J. B. 1996. **Metode Fitokimia. Terbitan ke-II**. a.b. Kosasih Padmawinata. Penerbit ITB. Bandung
- Haryadi, Didik. 2012. **Senyawa Fitokimia dan Sitotoksisitas Ekstrak Daun Surian (Toona sinensis) Terhadap Sel Vero dan MCF-7**. Skripsi. FMIPA ITB. Bogor.
- Hattenschwiler, S. and Vitousek, P. M. (2000) **The Role of Polyphenols Interrestrial Ecosystem Nutrient Cycling**, Review PII: S0169-5347(00)01861-9 TREE vol. 15, 6 Juni 2000.
- Henry Naland, 2007, **Pencegahan dan terapi kanker**, Jakarta, Penerbit: balai Penerbit Fakultas kedokteran Indonesia.
- Hermani, Wijanarko R.W., Hayani, E. 1990. **Identifikasi Komponen Dari Bangle (Zingiber cassumunar Roxb) Secara Kromatografi Lapis Tipis**. Buletin Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (Bul Littro) Vol.V No.2.
- Junaidi, Iskandar. 2007. **Kanker**. Jakarta: PT. Bhuana Ilmu Populer.

- Kartawiguna, Elna. 2001. **Faktor-faktor yang Berperan Pada Karsinogenesis. J Kedokteran Trisakti**, -Vol.20, No.1. Jakarta.
- Kee, Joyce L., Hayes, Evelyn R. 1996. **Farmakologi**. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kementrian Kesehatan RI. (2015). **Stop Kanker**, Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI, Jakarta.
- Kemenkes RI. 2015. **Situasi Penyakit Kanker**. Jakarta: Pusat data dan informasi Kementrian Kesehatan RI.
- Kintzios, S.E Barberaki, MG. 2004. **Plants and Cancer in Plants that Fight Cancer**. Editor : Spiridon E. Kinzios dn Maria G Barberaki. Florida, AS: CRC press LCC.
- Kulkarni, A.P., R.S. Policegoudra & S.M. Aradhya. 2006. **Chemical Composition and Antioxidant Activity of Sapota (*Achras sapota* Linn.) Fruit**. Journal of Food Biochemistry. 31: 399-414.
- Kumar, V., Cotran, R.S., dan Robbins S.L. 2007. **Buku Ajar Patologi**. Edisi 7; alih Bahasa, Brahm U, Pendt ;editor Bahasa Indonesia, Huriawati Hartanto, Nurwany Darmaniah, Nanda Wulandari.-ed.7-Jakarta: EGC.
- Leba, Maria Aloisia Uron. 2017. **Ekstraksi dan Real Kromatografi**. Cetakan pertama: Desember 2017. Yogyakarta.
- Man, S., W. Gao , Y. Zhang, L. Huang, and C. Liu. (2010) **Chemical study and medical application of saponins as anti-cancer agents**, Fitoterapia.81, pp. 703– 714.
- Mangan, Y., 2010. **Solusi Sehat Mencegah dan Mengatasi Kanker**. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Mansjoer, Arif. 2002. **Kapita Selekta Kedokteran Edisi III**. Media Aesculapius, Jakarta.
- Mardiana, L, 2004. **Kanker Pada Wanita, Pencegahan dan Pengobatan Dengan Tanaman Obat**. Kawan Pustaka. Jakarta.
- Maryati & Sutrisna, EM. 2007. **Potensi Sitotoksik Tanaman Ceplukan (*Physalis angulata* L) Terhadap Sel Hela**. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo,G., and Gianni, L. 2004. **Anthracyclins: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity**. Pharmacol Rev., **56**:185-228.
- Nafrialdi dan Gunawan, S.G., 2007. **Antikanker, Farmakologi dan Terapi, Edisi ke-5. Jakarta: Departemen Farmakologi Dan Terapeutik**. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- National Cancer Institute. 2016. **Understanding Cancer series**, NIH Public Access, <http://www.cancer.gov>. Diakses tanggal 5 Desember 2017.

- Orwa, C., Mutua, A., Kindt, R., Jamnadass, R., Simons, A (2009) **Agroforestry Database: tree reference and selection guide version 4.0**, <http://www.worldagroforestry.org/af/treedb/>. Diakses tanggal 5 Desember 2017.
- Penz, E., Watt, KN., Hergott, CA., Rahman, NM., Psalidas I., 2017. **Management of Malignant Pleural Effusion: Challenges and Solutions**. Dovepress, 9:229-241.
- Putra, Sitiatava R. 2015. **Buku Lengkap Kanker Payudara**. Laksana. Yogyakarta.
- Pubchem, 2016. **Doxorubicin.**, Diakses melalui <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/443939#section=Top>. Diakses pada tanggal 20 Oktober 2017.
- Rao, G. Venkateswara, M. R. Sahoo, M. S. L. Madhavi1 and T. Mukhopadh. 2014. **Phytoconstituents from the leaves and seeds of *Manilkara zapota* Linn.** Scholars Research Library. Der Pharmacia Lettre, 2014, 6 (2):69-73.
- Rasjidi, I., 2010. **Kanker Payudara. Dalam : 100 Questions and Answers Kanker Pada Wanita**. Jakarta : Elex Media Komputindo.
- Roihatul Mutiah. 2015. **Evidence Based Kurkumin Dari Tanaman Kunyit (*Curcuma longa*) Sebagai Terapi Kanker Pada Pengobatan Modern**. Jurnal Farma Sains. Vol.1. pp.28-41
- Rubiyanto, Dwiarto. 2017. **Metode Kromatografi, Prinsip Dasar, Praltikum & Pendekatan Pembelajaran Kromatografi**. Deepublish Publisher, Yogyakarta.
- Ruddon, R.W., 2007. **Cancer Biology**. Edisi keempat. New York: Oxford University Press, Inc.
- Saifudin, A., 2014. **Senyawa Alam Metabolit Sekunder**, Deepublish, Sleman.
- Sajilata, MG. Kulkarni. 2006. **Resistant Starch A Review**. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, Vol 5, 2006.
- Samini. 2008. **Analisis Keanekaragaman Morfologi Sawo (*Manilkara zapota* L.) Lokal Serang**. Naskah Skripsi-S1. Fakultas Manajemen Agibisnis Universitas Mercu Buana. Jakarta. Tidak Diterbitkan.
- Sebayang, M. P., 2010, **Uji Efek Antidiare Ekstrak Etanol Buah Tanaman Sawo (*Achras zapota* L.) terhadap Mencit Jantan**, Skripsi, Medan, Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.
- Seca, Ana M.L. and Pinto, Diana C.G.A, 2018. **Plant Secondary Metabolites as Anticancer Agents: Successes in Clinical Trials and Therapeutic Application**. International Journal Of Molecular Sciences.
- Shanmugapriya *et al.*, 2016. **Effects of *Calophyllum inophyllum* Fruit Extract on The Proliferation and Morphological Characteristics of Human Breast Cancer Cells MCF-7**. Asian Pac J Trop Dis, 6(4), pp.291–297.

- Singh, M. and Shivhare, Y. (2011). ***Manilkara zapota: An Overview***. Herbal Tech Industry, 8(6), 13-16.
- Singla, Ramit., Negi, Arvind., Singh, Virendra. 2014. **Indole Based Alkaloid in Cancer: An Overview**. Review Article Pharm
- Sumardjo, Damin. 2008. **Pengantar Kimia**. Jakarta: EGC
- Sumithra P., Gricilda Shoba F.*, Vimala G., Sathya J., Sankar V., Sarashwati R., and Jayapriya G., 2014. **Anti-cancer activity of *Annona squamosa* and *Manilkara zapota* flower extract against MCF-7 cell line**, Pelagia Research Library, Der Pharmacia Sinica, pp. 98-104.
- Sukandar, D. S. Hermanto dan E.R. Amalia. 2012. **Penapisan Bioaktivitas Tanaman Pangan Fungsional Jawa Barat dan Banten**. Laporan Penelitian Institusional. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Suryo J., 2009. Herbal Henny, KP. I. **Penyembuh Kanker Pada Perempuan**. PT. Bentang Pustaka, Yogyakarta. pp.49-58.
- Talib, Wamidh H., Mahasneh, Adel M. 2010. **Antiproliferative Activity of Plant Extracts Used Against Cancer in Traditional Medicine**. Research article. Department of Biological Sciences, Faculty of Science, University of Jordan, Amman-11942, Jordan.
- Thermo Fisher Scientific. 2014. **Cell culture basics**, Thermo Fisher Scientific Inc, UK, pp 2-7
- Vincken JP, Heng L, de Groot A, Gruppen H. **Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom**. Phytochemistry 2007;68:275–97.
- Voight, R. 1994. **Buku Pelajaran Teknologi Farmasi**. Terjemahan : S. Noerono. Gadjah Mada University Press. Indonesia
- Walaszek, Z., Hanausek, M., and Slaga, T.J., 2004, **Mechanisms of Chemoprevention**, *Suppl. Am. Coll. Phys.*, 125, 128-133.
- Wang *et al.*, (2012). **Fruit and vegetable intake and the risk of hypertension in middle aged and older women**, American Journal Hypertension, 2012 Feb; 25(2):180-9, doi: 10.1038/ajh.2011.186.
- World Health Organization, 2018. **Cancer**. <http://www.who.int/cancer/en/>. Diakses tanggal 03 Januari 2018.
- A.M. Ali, N.H. Ismail, M.M. Mackeen, L.S. Yazan, S.M. Mohamed, A.S.H. Ho & N.H. Lajis. 2011. **Antiviral, Cytototoxic And Antimicrobial Activities Of Anthraquinones Isolated From The Roots Of *Morinda Elliptica***. Pharmaceutical Biology.
- Zampieri, L., Bianchi, P., Ruff, P., dan Arbuthnot, P. 2002. **Differential Modulation by Estradiol of P-glycoprotein Drug Resistance Protein Expression in Cultured MCF7 and T47D Breast Cancer Cells**. Anticancer Res., 22 (4): 2253-9.